

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

¹Е.В. Зуховицкая, ²Е.Н. Кабаева, ³М.В. Кажина, ⁴А.И. Верховодко

^{1,4}УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

³ООО «Клиника женского здоровья»

Реферат

Наследственные геморрагические заболевания остаются серьезной акушерско-гинекологической проблемой, так как ассоциируются с высоким риском невынашивания беременности, кровотечениями в любом возрасте. Авторами работы изучена самая частая форма среди врожденных геморрагических заболеваний - болезнь Виллебранда. В статье освещены вопросы этиологии, клиники, диагностики, эпидемиологии заболевания. Приведены 2 клинических случая (акушерский и гинекологический) с подробным описанием клинико-анамнестической и тактической ситуации. Основываясь на мировом и собственном клиническом опыте, авторы дают рекомендации по ведению беременных и гинекологических пациентов группы высокого риска геморрагических осложнений.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, болезнь Виллебранда, невынашивание, геморрагии.

WILLEBRAND DISEASE: CLINICAL CASES

¹E.V. Zukhovitskaya, ²E.N. Kabayeva, ³M.V. Kazhina, ⁴A.I. Verkhovodko

^{1,4}Educational institution "Grodno State Medical University"

²Educational institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

³ООО "Women's Health Clinic"

Abstract

Hereditary hemorrhagic diseases remain a serious obstetric and gynecological problem as they are associated with a high risk of miscarriage and bleeding at any age. The authors of the work have studied the most common form among congenital hemorrhagic diseases - Willebrand disease. The article highlights the issues of etiology, clinic, diagnostics, epidemiology of the disease. Two clinical cases (obstetrical and gynecological) with a detailed description of clinical, anamnestic and tactical situation are provided. Based on the world and their own clinical experience the authors give the recommendations on the management of pregnant and gynecological patients at high risk of hemorrhagic complications.

Key words: hereditary coagulopathies, Willebrand disease, miscarriage, hemorrhages.

Занимаясь поиском факторов тромботического риска у женщин, врачи зачастую забывают о геморрагических рисках. О женских кровотечениях было упомянуто еще в Евангелии от Марка: «Была женщина, страдающая кровотечениями 12 лет. Она прошла многих врачей и потратила все, что у нее было. Она не получала никакой пользы, но пришла еще в худшее состояние». Несмотря на то, что прошло множество веков, ситуация с наследственными геморрагическими заболеваниями мало изменилась. Женщины, страдающие

наследственными коагулопатиями (НК), которые не попадают вовремя к специалисту или в случае стертого течения заболевания, могут внезапно и в любом возрасте столкнуться с массивным кровотечением любой локализации или меноррагией, геморрагической формой апоплексии яичника, постменопаузальным кровотечением [1, 3]. В репродуктивном возрасте на фоне беременности и в родах НК могут манифестироваться самопроизвольными выкидышами, ретрохориальными гематомами, тяжелыми послеродо-

выми кровотечениями [1, 3, 7]. В повседневной практике врачи акушеры-гинекологи и гематологи нередко сталкиваются с недостаточной или несвоевременной диагностикой геморрагических состояний. Фактически НК не диагностируются до момента проведения инвазивных диагностических и лечебных манипуляций или до воздействия одного из триггеров, коими могут выступать менархе, беременность или роды [2, 6, 7]. Одновременно следует с сожалением отметить низкую информированность пациентов о существовании геморрагических заболеваний, а врачей – о ранних клинических признаках, позволяющих заподозрить НК, осуществить адекватный диагностический поиск и профилактировать серьезные осложнения, вплоть до летальных. Врача всегда должно насторожить наличие каких-либо кровотечений в анамнезе: носовые кровотечения, мено- и метроррагии, кожные геморрагии, кровотечения после операций, включая стоматологические (удаление зубов), особенно спонтанные кровотечения или после минимального воздействия [2, 4, 5, 8].

Среди всех НК болезнь Виллебранда (БВ) – самая частая форма врожденных геморрагических заболеваний. БВ встречается в 88,7%. Для сравнения: у женщин – носителей гемофилии А и В – в 12,5% (у 1/3 женщин уровень факторов ниже 60% нормы), с тромбоцитопатиями (тромбостения Гланцмана, болезнь Бернара-Сулце) – в 4,7%, с редкими наследственными дефицитами факторов свертывания (II, X, VII, XIII) – в 15,4% [2, 6]. БВ названа в честь финского врача Эрика фон Виллебранда, который в 1926 г. опубликовал сообщение о необычных геморрагических проявлениях у девочки из большой семьи, проживающей на Аландских островах в Финляндии [6]. Согласно описанию врача, в 3 года девочка порезала губу, после чего началось интенсивное кровотечение из слизистой, которое продолжалось в течение 3 дней. В возрасте 13 лет девочка умерла от кровотечения во время 4-го менструального цикла, 4 ее сестры также умерли от кровотечений в возрасте от 2 до 4 лет [6]. Заслугой Э. фон Виллебранда является то, что он впервые обратил внимание врачей на особенности клинических проявлений и характер наследования заболевания, которое первоначально было расценено как необычная форма гемофилии [6].

Болезнь фон Виллебранда – это геморрагическое заболевание, причиной которого выступает дефект концентрации, функции и/или структуры фактора фон Виллебранда (vWF), что собственно и определяет разнообразие клиниче-

ских и лабораторных проявлений заболевания [2, 6, 8]. На сегодняшний день известны 3 основные типа БВ, в каждом из которых различают легкую, среднюю и тяжелую степень. В клинической практике важно определить тип БВ, так как симптомы кровотечения и его интенсивность могут быть различными при разных типах БВ, что существенно влияет на выбор терапии [1, 3, 4, 5].

Типы БВ:

Тип 1, наиболее частый (уровень vWF ниже нормы).

Тип 2 характеризуется структурным дефектом vWF, что приводит к снижению активности vWF.

Тип 3 сопровождается катастрофическим снижением или полным отсутствием vWF. Это самый тяжелый тип БВ.

БВ – генетически детерминированное заболевание, которое может передаваться как мальчикам, так и девочкам. 1 и 2 типы БВ наследуются по аутосомно-доминантному принципу. То есть мы ожидаем с вероятностью более 50% реализацию геморрагических событий у детей родителя с установленной БВ. 3 тип БВ наследуется по аутосомно-рецессивному принципу, то есть ребенок получает ген от обоих родителей. Эта ситуация выглядит наиболее тревожной в плане тяжелых геморрагических событий [2, 5, 6, 8].

Клиническая картина БВ разнообразна, но всегда связана с наличием геморрагического синдрома. Например, такой симптом как меноррагия встречается почти у 100% пациентов с БВ. У пациентов с тромбоцитопатией меноррагия выявляется в 51-98% случаев, а у носителей гемофилии – в 10-57%. [1, 3, 5, 8]. Меноррагия – это обильные и/или длительные маточные кровотечения, связанные с фактом менструации, при этом объем кровопотери превышает 80 мл за цикл и/или менструация длится более 7 дней при нормальном состоянии эндометрия. До 20% женщин, страдающих меноррагиями, имеют какую-либо коагулопатию: у 20-25% женщин выявляется БВ, у 5% диагностируются врожденные тромбоцитопатии. 3,5% женщин с меноррагиями являются носителями гемофилии, и у менее 1% пациенток можно определить редкие врожденные дефициты факторов свертывания [5, 8]. В практике акушера-гинеколога в случае обращения такой пациентки за медицинской помощью ей выполняют раздельное выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала с лечебно-диагностической целью. Это малое хирургическое вмешательство регламентировано клиниче-

скими протоколами большинства стран мира. Однако важно помнить, что именно в случае наличия БВ лечение меноррагии или постменопаузальных кровотечений методом выскабливания слизистой полости матки неэффективно в плане остановки кровотечения [3].

Еще одним важным клиническим проявлением БВ является потеря беременности в ранних сроках. Частота этого осложнения достигает 22% и превышает общепопуляционный риск и может сопровождаться значительным кровотечением [3, 7].

Обращаем внимание на тот факт, что у беременных, страдающих БВ, могут присутствовать факторы тромботического риска. Именно поэтому оценка как тромботического, так и геморрагического рисков при беременности – это грамотная тактика, приводящая к благоприятному исходу беременности и родов [3, 4].

В одном из исследований изучена история 45 эпизодов госпитализаций 34 пациенток с БВ. Выявлено, что в 2 (4,4%) случаях развилась ТЭЛА. В обоих случаях отмечено значительное повышение плазменной концентрации FVIII фактора в результате лечения (250 и 240%). Авторами было сделано заключение, что у пациентов с БВ факторами риска тромбоэмболических осложнений являются не только возраст, ожирение, хирургические вмешательства, иммобилизация и др., но и одновременное назначение препаратов, содержащих vWF и FVIII. Доказано, что передозировка FVIII является важной причиной тромботических осложнений при лечении БВ. Основным выводом исследования стало то, что у больных с высоким риском тромботических осложнений при достижении нормального гемостаза на фоне лечения рекомендуется проводить профилактику тромбоза гепарином [4].

По данным за 2019 год в Республике Беларусь (РБ) в Национальном Регистре состояло 194 пациента с БВ, что составляет 1,9 человека на 100 тысяч общей популяции. Для сравнения, распространенность БВ на 100 тысяч населения в других странах составляет: в Австралии – 8,5 [AnnBlood 2018; 3:31]; в Великобритании – 16,05 [AnnBlood 2018; 3:29]; в Италии – 5,3 [AnnBlood 2018; 3:28]; в Словакии – 11,2; в Чехии – 7,7; в Венгрии – 14,5; в Польше – 4,5 [AnnBlood 2018; 3:9]. Эти данные являются достаточным основанием, чтобы утверждать, что в РБ имеет место недостаточная диагностика данного заболевания. Важным шагом в направлении решения этой проблемы могут стать достаточно простые мероприятия, такие как обучающие семинары с демонстраци-

ей и тщательным анализом клинических случаев. Безусловно необходима разработка и внедрение в практику здравоохранения балльной шкалы оценки геморрагического синдрома, что позволит своевременно выявлять БВ среди женского населения в Республике Беларусь.

Клинический случай №1

Пациентка Г., 33 г., впервые была направлена на консультацию к гематологу, будучи беременной на сроке 6 недель. Из анамнеза жизни пациентки известно о меноррагиях с подросткового возраста, длящихся 7-8 дней и приводящих к снижению гемоглобина до 65 г/л. По рекомендации акушера-гинеколога периодически принимала транексамовую кислоту. Семейный анамнез отягощен эпизодами повышенной кровоточивости у матери (носовые кровотечения, обильные и длительные месячные). В 2017 г. у пациентки был разрыв геморрагической кисты правого яичника, осложнившийся гемоперитонеумом, геморрагическим шоком II степени, развитием тяжелой постгеморрагической анемии и необходимостью переливания препаратов эритроцитов, а также гематомой послеоперационного рубца, что потребовало дополнительных инвазивных вмешательств. Настоящая беременность у пациентки – третья. В анамнезе: две беременности закончились самопроизвольным прерыванием на сроке 7-8 недель. Выскабливание полости матки сопровождалось обильным кровотечением. Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания и отслойкой плаценты по данным УЗИ.

Диагноз БВ базируется на оценке клинических проявлений, семейного анамнеза, данных лабораторного обследования. До 7% женщин с БВ имеют геморрагические кисты яичника, кровоизлияния в резидуальный фолликул во время овуляции и, реже, забрюшинные гематомы. Наличие в анамнезе таких осложнений должно ассоциироваться у врача с возможной системной коагулопатией у пациентки. В этих случаях рационально обследование для исключения БВ. Беременность при различных видах НК не противопоказана, а планирование и ведение ее осуществляется совместно акушером-гинекологом и гематологом. Действующий стандарт лабораторной диагностики БВ включает в себя количественное определение фактора Виллебранда (vWF) и его активности. Комбинация этих методов обследования в сочетании с определением активности фактора свертывания VIII (VIII:C) позволяет отнести заболевание к одной из классических групп БВ 1, 2 или 3 типа.

Результаты обследования данной пациентки показали: удлинение АЧТВ до 40,5 секунд (rАЧТВ-1,35); vWFAntigen-31%, vWFActivity-0,7%, vWF:Act/vWF:Ag - 0,34 (<0,7), Factor VIII:C - 55,7% (норма 50,0-150,0%), Factor IX - 91,28%, Factor XI - 96,44%. Исследование агрегации тромбоцитов в цельной крови: гипоагрегация в RISTO high тесте-390 AU (базовый уровень: 896-2013 AU). Сформулирован диагноз: беременность малого срока. Болезнь Виллебранда 2А тип, легкое течение. Пациентке было рекомендовано введение препарата фактора Виллебранда (Вилате) в дозе 30 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение беременности. Исход благоприятный. Беременность доношена, естественные роды здоровым ребенком.

Клинический случай №2

Пациентка Т., 54 лет, обратилась за консультацией гематолога с жалобами на слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, ломкость ногтей, выпадение волос в течение длительного периода (с молодости), периодическое повышение температуры к вечеру до 37,5°С. Данные жалобы (за исключение выпадения волос) появились после дисфункционального маточного кровотечения, которое продолжалось около 2-х недель. Из анамнеза известно: с момента менархе в 12 лет длительность менструаций до 14 дней. Отмечает наличие железодефицита разной степени тяжести с подросткового возраста. Диагноз железодефицитной анемии впервые установили в возрасте 18 лет, после чего регулярно принимала препараты железа практически после каждого менструального цикла. Анемия корректировалась препаратами железа внутрь не полностью. Примерно 2 раза в год принимала курсы препаратов железа внутримышечно. В анамнезе также отмечен эпизод желудочно-кишечного кровотечения после терапии нестероидными противовоспалительными средствами (диклофенак, индометацин) по поводу острого радикулоневрита. Кровотечение купировалось с применением эндоскопических методов лечения. Акушерский анамнез: 1 естественные роды в возрасте 20 лет. Послеродовый период осложнился кровотечением, которое потребовало введения свежезамороженной плазмы (СЗП) для его остановки и эритроцитарной массы для купирования постгеморрагической анемии. В послеродовом периоде кровянистые выделения продолжались более 1 месяца и уменьшались на фоне введения аминокaproновой кислоты.

Специальные исследования гемостаза в тот момент не проводились. Со слов пациентки, коагулограмма в послеродовом периоде не выявила изменений.

При обследовании расширенная гемостазиограмма по началу не выявила существенных нарушений: АЧТВ-38,6 секунд (rАЧТВ-1,28), Factor VIII:C - 65,8% (норма 50,0 - 150,0%), vWFAntigen - 53%, vWFActivity - 48%, vWF:Act/vWF:Ag - 0,9 (>0,6). Исследование агрегации тромбоцитов в цельной крови: умеренная гипоагрегация в RISTO high тесте - 590 AU (базовый уровень: 896-2013 AU).

В случае получения сомнительного результата при первичном исследовании гемостазиограммы рекомендуется повторное исследование не ранее, чем через 2-3 месяца после предыдущего, и желательно при геморрагическом эпизоде, что и было рекомендовано в данном случае. Повторное исследование выявило: удлинение АЧТВ - 48,5 секунд (rАЧТВ - 1,38), FactorVIII: C - 45,2% (норма 50,0-150,0%), vWFAg - 47%, vWFAct - 41,2%, vWF:Act/vWF: Ag - 0,87 (>0,7). Исследование агрегации тромбоцитов в цельной крови: выраженная гипоагрегация в RISTO high тесте - 293 AU (базовый уровень: 896-2013 AU).

Был выставлен диагноз: БВ 1 тип, легкое течение. Постгеморрагическая анемия легкой степени (Hb 101 г/л). Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК). Пациентка продолжила прием препаратов железа внутрь в максимальных дозах. Назначена гемостатическая терапия транексамовой кислотой в дозе 2,0 г/сутки (по 1 таблетке в 500 мг 4 р/день) 5 дней для остановки ДМК и обязательная консультация гинеколога. Кровотечение купировалось.

Данный случай демонстрирует позднее выявление БВ у пациентки среднего возраста, когда выраженные геморрагические проявления при родоразрешении и желудочно-кишечном кровотечении не были расценены врачами как проявления заболевания, связанного с нарушением свертывания крови. Хроническая железодефицитная анемия и менометроррагии не мотивировали врачей на диагностический поиск НК.

Выводы

1. В клинической практике акушерам-гинекологам необходимо помнить о наследственных геморрагических заболеваниях, которые могут явиться причиной невынашивания беременности и кровотечений. Необходимо тщательно

собирать анамнез, обращать внимание не только на проявления геморрагического синдрома у пациентки, но и у ее родственников. Семейный анамнез в данном случае является основой для старта диагностического поиска.

2. В случае установленного диагноза БВ следует знать, что полноценная адаптация системы гемостаза к гестационному процессу в большинстве случаев не наступает (только при 1 типе БВ), и риск кровотечения во время беременности и особенно после родов остается высоким. Это принципиальным образом может влиять на течение и исход каждой беременности и каждого родов. У пациенток с привычным невынашиванием беременности надо выяснять геморрагический анамнез.

3. Важным этапом на пути решения проблемы ведения беременных с патологией системы гемостаза, в частности БВ, должна стать своевременная диагностика, а также применение современных способов лечения данного заболевания. Как правило, при установленном до родов или операции диагнозе БВ удастся избежать многих осложнений.

Литература

1. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений. Журнал акушерства и женских болезней. Том LVII. Выпуск 3/2010. – С 3-10.
2. Колосков А.В. Диагностика болезни Виллебранда. СПб. Издательство «Коста». 2014. 40 с.
3. Куликов А.В. Острые нарушения гемостаза в акушерстве (кровотечения и тромбозы): Практическое руководство. Екатеринбург. – 2007 – С. 74-77.
4. ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Научно- практические рекомендации по лечению болезни Виллебранда: Пособие для врачей. Москва. – 2015. – 44 с.
5. De Wee E.M. et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease//Thrombosis and Haemostasis. 2012. V.108. P. 683-692.
6. Leebeek F.W., Eikenboom C.J. Von Willebrand's Disease // The New England Journal of Medicine. 2016. V. 24 P. 2067-2080.
7. Paul LF, Gianarade PLF. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. World federation of Hemophilia. Treatment of Hemophilia 2003; 29:9.
8. Scharer I. Women with von Willebrand disease. Haemostasiologie 2004; 24:44-49.